

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Arsenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 1 mg arsenovog trioksida.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 10 mg arsenovog trioksida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Sterilna, bistra, bezbojna, vodena otopina, bez vidljivih čestica, s pH u rasponu od 7,7 do 8,3.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Arsenov trioksid indiciran je za indukciju remisije i konsolidaciju u odraslih bolesnika s:

- novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) niskog do srednjeg rizika (broj bijelih krvnih stanica  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) u kombinaciji sa sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (engl. *all-trans-retinoic acid*, ATRA)
- akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) koja je u fazi relapsa/refraktorna na liječenje (prethodno liječenje trebalo je uključivati retinoatnu kiselinu i kemoterapiju) a koja je karakterizirana prisutnošću translokacije t(15;17) i/ili prisutnošću gena za alfa receptor za promijelocitnu leukemiju/retinoatnu kiselinu (PML/RAR-alfa).

Stopa odgovora drugih podtipova akutne mijelogene leukemije na arsenov trioksid nije proučavana.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Arsenov trioksid mora se primijeniti pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju akutnih leukemija te se mora pridržavati posebnih postupaka nadzora opisanih u dijelu 4.4.

#### Doziranje

Ista se doza preporučuje za odrasle i starije bolesnike.

#### Novodijagnosticirana akutna promijelocitna leukemija (APL) niskog do srednjeg rizika

##### *Raspored indukcijskog liječenja*

Arsenov trioksid mora se primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija. Ako se potpuna remisija nije dogodila do 60. dana, doziranje se mora prekinuti.

##### *Raspored konsolidacije*

Arsenov trioksid mora se primjenjivati intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 dana u tjednu. Liječenje je potrebno nastaviti tijekom 4 tjedna nakon čega slijedi 4 tjedna pauze, što se ponavlja kroz ukupno 4 ciklusa.

#### Akutna promijelocitna leukemija (APL) koja je u fazi relapsa/refraktorna na liječenje

#### *Raspored indukcijskog liječenja*

Arsenov trioksid mora se primjenjivati intravenski pri fiksnoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, svaki dan, sve dok se ne postigne potpuna remisija (manje od 5% blasta prisutnih u stanicama koštane srži bez dokaza leukemičnih stanica). Ako se potpuna remisija nije dogodila do 50. dana, doziranje se mora prekinuti.

#### *Raspored konsolidacije*

Liječenje konsolidacijom mora početi 3 do 4 tjedna nakon dovršetka indukcijske terapije. Arsenov trioksid primjenjuje se intravenski pri dozi od 0,15 mg/kg/dan po 25 doza koje se daju 5 dana u tjednu, nakon čega slijedi 2 dana pauze, a cijeli se ciklus ponavlja tijekom 5 tjedana.

#### *Odgoda doze, izmjena i ponovni početak terapije*

Liječenje arsenovim trioksidom mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem arsenovim trioksidom. Bolesnici koji osjete takve reakcije koje se smatraju povezane s arsenovim trioksidom moraju nastaviti liječenje samo nakon rješavanja toksičnih događaja ili nakon oporavka na početno stanje abnormalnosti koje je uzrokovalo prekid liječenja. U takvim se slučajevima liječenje mora nastaviti s 50% prethodne dnevne doze. Ako se toksični događaj ne pojavi unutar 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi, dnevna doza može se ponovno povećati na 100% početne doze. Bolesnici koji iskuse povratne reakcije toksičnosti moraju prekinuti liječenje.

Za EKG, poremećaje elektrolita i hepatotoksičnost vidjeti dio 4.4.

#### *Posebne populacije*

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja arsenovim trioksidom, potreban je oprez kod primjene arsenovog trioksida u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene arsenovog trioksida u bolesnika s oštećenjem bubrega.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost arsenovog trioksida u djece u dobi do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za djecu u dobi od 5 do 16 godina opisani su u dijelu 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 5 godina.

#### *Način primjene*

Arsenov trioksid mora se primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban. Bolesnike se mora hospitalizirati na početku liječenja zbog simptoma bolesti te osigurati odgovarajući nadzor.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Klinički nestabilni bolesnici s APL-om su posebice ugroženi te će zahtijevati češći nadzor razina elektrolita i glikemije kao i češće hematološke pretrage, jetrene probe te testiranja parametara koagulacije i bubrega.

##### Sindrom aktivacije leukocita (sindrom diferencijacije APL-a)

U 27% bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktor na liječenje i koji su liječeni arsenovim trioksidom pojavili su se simptomi slični sindromu zvanom sindrom retinoatne kiseline u akutnoj promijelocitnoj leukemiji (RA-APL) ili sindrom diferencijacije APL-a, koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi s leukocitozom ili bez nje. Taj sindrom može biti smrtonosan. U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om liječenih arsenovim trioksidom i ATRA-om, sindrom diferencijacije APL-a primijećen je u njih 19% uključujući 5 teških slučajeva. Na prve znakove koji bi mogli ukazivati na sindrom (neobjašnjiva vrućica, dispneja i/ili porast tjelesne težine, abnormalni nalazi auskultacije prsnog koša ili radiografske abnormalnosti), mora se privremeno prekinuti liječenje arsenovim trioksidom i mora se odmah započeti s visokim dozama steroida (deksametazon 10 mg intravenski dvaput na dan) neovisno o broju leukocita, i nastaviti s liječenjem najmanje 3 dana ili dulje sve dok se simptomi i znakovi ne povuku. Ako je klinički opravdano/potrebno, također se preporučuje istodobna terapija diureticima. Većina bolesnika ne zahtijeva trajan prekid liječenja arsenovim trioksidom tijekom liječenja sindroma diferencijacije APL-a. Čim se znakovi i simptomi povuku, liječenje arsenovim trioksidom može se nastaviti pri 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, liječenje arsenovim trioksidom može se nastaviti u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave simptoma potrebno je sniziti arsenov trioksid na prethodnu dozu. Radi sprječavanja razvoja sindroma diferencijacije APL-a tijekom indukcijskog liječenja, može se primjenjivati prednizon (0,5 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom indukcijskog liječenja) od 1. dana primjene arsenovog trioksida do kraja indukcijske terapije u bolesnika s APL-om. Preporučuje se da se kemoterapija ne dodaje liječenju steroidima jer nema iskustva s primjenom i steroida i kemoterapije tijekom liječenja sindroma aktivacije leukocita izazvanog arsenovim trioksidom. Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da se sličan sindrom može javiti u bolesnika s drukčijim vrstama maligne bolesti. Nadzor i liječenje ovih bolesnika mora biti kako je to prethodno opisano.

##### Odstupanja elektrokardiograma (EKG-a)

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala te potpuni atrioventrikularni blok. Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa torsade de pointes koja može biti smrtonosna. Prethodno liječenje antraciklinima može povećati rizik od produljenja QT intervala. Rizik od torsade de pointes povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval (poput antiaritmika klase Ia i III (primjerice, kinidina, amiodarona, sotalola, dofetilida), antipsihotika (primjerice, tioridazina), antidepresiva (primjerice, amitriptilina), nekih makrolida (primjerice, eritromicina), nekih antihistaminika (primjerice, terfenadina i astemizola), nekih kinolonskih antibiotika (primjerice, sparfloksacina) i drugih pojedinačnih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval (primjerice, cisaprid)), anamnezom torsade de pointes, već postojećim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij, amfotericina B ili s drugim stanjima koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. U kliničkim ispitivanjima bolesti u fazi relapsa/refraktor na liječenje, 40% bolesnika liječenih arsenovim trioksidom iskusilo je najmanje jedan korigirani produžetak QT (QTc) intervala veći od 500 ms. Produljenje QTc primijećeno je između 1. i 5. tjedna nakon infuzije arsenovog trioksida, a potom se vratilo na početnu vrijednost do kraja 8. tjedna nakon infuzije arsenovog trioksida. Jedan je bolesnik (koji je primao više lijekova istodobno, uključujući i amfotericin B) imao asimptomatsku torsade de pointes tijekom indukcijske terapije arsenovim trioksidom za relaps APL-a. Među bolesnicima s novodijagnosticiranim APL-om, njih 15,6% pokazalo je produljenje QTc intervala uz arsenov trioksid u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti dio 4.8). U jednog novodijagnosticiranog bolesnika indukcijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana indukcijskog liječenja.

##### Preporuke za praćenje EKG-a i nadzor nad elektrolitima

Prije početka liječenja arsenovim trioksidom mora se snimiti 12-kanalni EKG i odrediti elektrolite u serumu (kalij, kalcij i magnezij) te kreatinin; postojeće abnormalnosti u elektrolitima moraju se korigirati i, ako je moguće, prekinuti primjenu lijekova za koje se zna da produljuju QT interval. Bolesnike koji su pod rizikom od produljenja QTc intervala ili od torsade de pointes mora se nadzirati neprekidnim praćenjem kardiološkog statusa (EKG). Za QTc intervale veće od 500 ms moraju se dovršiti korektivne mjere te ponovno ispitati QTc serijskim EKG-ovima te se, ako je dostupan, može potražiti savjet specijalista prije razmatranja liječenja arsenovim trioksidom. Tijekom liječenja arsenovim trioksidom moraju se držati koncentracije kalija iznad 4 mEq/l, a magnezija iznad 1,8 mg/dl. Bolesnici koji postignu apsolutnu vrijednost QT intervala > 500 ms moraju se ponovno podvrgnuti pregledu te je potrebno hitno djelovati kako bi se korigirali istodobni čimbenici rizika, ako postoje, te je potrebno razmotriti omjer rizika/dobrobiti nastavka liječenja naspram prekida terapijom arsenovim trioksidom. U slučaju sinkope, brzih ili nepravilnih srčanih otkucaja, a bolesnika se mora hospitalizirati i neprekidno nadzirati, te odrediti razinu elektrolita u serumu, a liječenje arsenovim trioksidom privremeno prekinuti sve dok se QTc interval ne vrati na vrijednost ispod 460 ms, abnormalne razine elektrolita ne korigiraju, a sinkopa i nepravilni srčani otkucaji ne prestanu. Nakon oporavka, potrebno je nastaviti s liječenjem pri 50% prethodne dnevne doze. Ako ne nastupi produljenje QTc intervala unutar 7 dana od ponovnog početka liječenja pri smanjenoj dozi, liječenje arsenovim trioksidom može se nastaviti u dozi od 0,11 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom drugog tjedna. Dnevna doza može se ponovno povisiti na 100% prvobitne doze ako ne nastupi produljenje. Nema podataka o učinku arsenovog trioksida na interval QTc tijekom infuzije. Elektrokardiogrami se moraju snimiti dvaput tjedno te češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom indukcije i konsolidacije.

#### Hepatotoksičnost (3. stupnja ili veća)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je 3. ili 4. stupanj hepatotoksičnih učinaka tijekom induksijskog ili konsolidacijskog liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om (vidjeti dio 4.8). Međutim, toksični učinci povukli su se pri privremenom prekidu liječenja arsenovim trioksidom, lijekom ATRA ili obama lijekovima. Liječenje arsenovim trioksidom mora se prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti hepatotoksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak. Čim se vrijednosti bilirubina i/ili SGOT-a i/ili alkalne fosfataze smanje ispod 4-struke vrijednosti gornje granice normale, liječenje arsenovim trioksidom potrebno je nastaviti s 50% prethodne doze tijekom prvih 7 dana. Nakon toga, u odsutnosti pogoršanja prethodne toksičnosti, potrebno je nastaviti liječenje arsenovim trioksidom u punoj dozi. U slučaju ponovne pojave hepatotoksičnosti liječenje arsenovim trioksidom mora se trajno prekinuti.

#### Odgoda i prilagodba doze

Liječenje arsenovim trioksidom mora se privremeno prekinuti prije planiranog kraja terapije u bilo kojem trenutku ako se primijeti toksičnost 3. stupnja ili veća prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak te procijeni da su toksični učinci možda povezani s liječenjem arsenovim trioksidom (vidjeti dio 4.2).

#### Laboratorijske pretrage

Moraju se nadzirati bolesnikove razine elektrolita i glikemije kao i hematološki, renalni, jetreni i koagulacijski parametri najmanje dvaput tjedno, a češće za klinički nestabilne bolesnike tijekom faze indukcije te najmanje jednom tjedno tijekom faze konsolidacije.

#### Bolesnici s oštećenjem bubrega

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem bubrega nema dostupnih podataka, potreban je oprez kod primjene arsenovog trioksida u bolesnika s oštećenjem bubrega. Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze. Primjena arsenovog trioksida u bolesnika na dijalizi nije proučavana.

#### Bolesnici s oštećenjem jetre

S obzirom da ni za jednu skupinu s oštećenjem jetre nema dostupnih podataka, a hepatotoksični učinci se mogu pojaviti tijekom liječenja arsenovim trioksidom, potreban je oprez kod primjene arsenovog

trioksida u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4 o hepatotoksičnosti i dio 4.8). Iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nedovoljno je za određivanje je li potrebna prilagodba doze.

#### Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni arsenovog trioksida u starije populacije. U ovih je bolesnika potreban oprez.

#### Hiperleukocitoza

Liječenje arsenovim trioksidom povezano je s razvojem hiperleukocitoze ( $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) u nekih bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje. Nije se činilo da postoji veza između početnih vrijednosti leukocita i razvoja leukocitoza niti se pojavila korelacija između početnih i vršnih vrijednosti leukocita. Hiperleukocitoza nikad nije bila liječena dodatnom kemoterapijom te se povukla pri nastavku liječenja arsenovim trioksidom. Vrijednosti leukocita tijekom konsolidacije nisu bile tako visoke kao što su bile tijekom indukcijskog liječenja i iznosile su  $< 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , osim u jednog bolesnika koji je imao broj leukocita  $22 \times 10^3/\mu\text{l}$  tijekom konsolidacije. Dvadeset bolesnika s APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje (50%), imalo je leukocitozu; međutim, kod svih tih bolesnika broj leukocita bio je u padu ili se normalizirao do vremena remisije koštane srži pa citotoksična terapija ili leukofereza nije bila potrebna. U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika razvila se leukocitoza tijekom indukcijske terapije u 35 od 74 (47%) bolesnika (vidjeti dio 4.8). Međutim, svi su slučajevi uspješno liječeni terapijom hidroksiurejom.

U bolesnika s novodijagnosticiranim APL-om i APL-om koji je u fazi relapsa/refraktan na liječenje, a koji su razvili trajnu leukocitozu nakon započinjanja terapije potrebno je primijeniti hidroksiureju. Potrebno je nastaviti s primjenom hidroksiureje pri danoj dozi radi održanja broja bijelih krvnih stanica na  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  i naknadno je postupno sniziti.

Tablica 1 Preporuka za započinjanje liječenja hidroksiurejom

broj bijelih krvnih stanica	hidroksiureja
10–50 $\times 10^3/\mu\text{l}$	500 mg četiri puta na dan
$> 50 \times 10^3/\mu\text{l}$	1000 mg četiri puta na dan

#### Razvoj drugih primarnih malignih bolesti

Djelatna tvar lijeka Arsenov trioksid Accord, arsenov trioksid, kancerogen je za ljude. Nadzirite bolesnike zbog mogućeg razvoja druge primarne maligne bolesti.

Lijek Arsenov trioksid Accord sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena službena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između arsenovog trioksida i drugih lijekova.

#### Lijekovi za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala, hipokalemiju ili hipomagnezijemiju

Produljenje intervala QT/QTc očekuje se tijekom liječenja arsenovim trioksidom, a prijavljeni su i torsade de pointes te potpuni srčani blok. Bolesnici koji primaju, ili koji su primali, lijekove za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju, poput diuretika ili amfotericina B, mogu biti pod većim rizikom od torsade de pointes. Preporučuje se oprez kad se arsenov trioksid primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju produljenje QT/QTc intervala poput makrolidnih antibiotika, antipsihotika tioridazina ili lijekovima za koje se zna da uzrokuju hipokalemiju ili hipomagnezijemiju. Dodatne informacije o lijekovima koji produljuju QT interval nalaze se u dijelu 4.4.

#### Lijekovi za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke

Tijekom liječenja arsenovim trioksidom mogu se pojaviti hepatotoksični učinci; potreban je oprez kada se arsenov trioksid primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da imaju hepatotoksične učinke (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Drugi lijekovi protiv leukemije

Utjecaj arsenovog trioksida na djelotvornost drugih lijekova protiv leukemije nije poznat.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi i muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja arsenovim trioksidom.

#### Trudnoća

Arsenov trioksid pokazao se embriotoksičnim i teratogenim u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja na trudnicama koje su uzimale arsenov trioksid nisu provedena. Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok je na terapiji arsenovim trioksidom, mora se obavijestiti bolesnicu o mogućim štetnim učincima lijeka na plod.

#### Dojenje

Arsen se izlučuje u majčino mlijeko. Prije i tijekom primjene arsenovog trioksida mora se prekinuti dojenje zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava u dojenčadi.

#### Plodnost

Nisu provedena klinička ili neklinička ispitivanja utjecaja arsenovog trioksida na plodnost.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Arsenov trioksid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Povezane nuspojave CTC stupnja 3 ili 4 pojavile su se u 37% ispitanika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktor na liječenje u kliničkim ispitivanjima. Najčešće prijavljene nuspojave bile su hiperglikemija, hipokalemija, neutropenija i povećana razina alanin aminotransferaze (ALT). Leukocitoza se pojavila u 50% bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktor na liječenje, kako je to utvrđeno hematološkim pretragama.

Ozbiljne nuspojave bile su česte (1-10%) i nisu bile neočekivane za populaciju u fazi relapsa/refraktornoj na liječenje. Te ozbiljne nuspojave pripisane arsenovom trioksidu uključivale su sindrom diferencijacije APL-a (3), leukocitozu (3), produljeni QT interval (4, 1 s torsade de pointes), fibrilaciju atrijsku/undulaciju atrijsku (1), hiperglikemiju (2) i razne ozbiljne nuspojave povezane s krvarenjem, infekcijama, boli, proljevom, mučninom.

Općenito, štetni događaji koji su nastali tijekom liječenja težili su smanjivanju tijekom vremena, u bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktor na liječenje, moguće zbog poboljšanja procesa osnovne bolesti. Bolesnici su težili toleranciji konsolidacije i održavanju terapije s manje toksičnosti nego u indukciji. To je vjerojatno stoga jer štetni događaji interferiraju s nekontroliranim

procesom bolesti u ranoj fazi liječenja te su potrebni brojni istodobno primijenjeni lijekovi za kontrolu simptoma i morbiditeta.

U multicentričnom ispitivanju neinferiornosti faze 3 u kojem je uspoređena primjena kombinacije sve-*trans*-retinoatne kiseline (ATRA) i kemoterapije s primjenom kombinacije ATRA-e i arsenovog trioksida u novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika (ispitivanje APL0406; vidjeti također dio 5.1), primijećene su ozbiljne nuspojave uključujući hepatotoksičnost, trombocitopeniju, neutropeniju i produljenje QTc intervala.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave prijavljene su u ispitivanju APL0406 u novodijagnosticiranih bolesnika te u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktor na liječenje. Nuspojave su navedene u tablici 2 u nastavku u skladu s MedDRA preporučenim izrazima, prema klasi organskih sustava i učestalosti primijećenoj tijekom liječenja arsenovim trioksidom u kliničkim ispitivanjima na 52 bolesnika s APL-om u refraktornoj fazi/relapsu. Učestalosti se definiraju kao: (vrlo često  $\geq 1/10$ ), (često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), (manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2

	Svi stupnjevi	Stupnjevi $\geq 3$
<b>Infekcije i infestacije</b>		
Herpes zoster	Često	Nepoznato
sepsa	Nepoznato	Nepoznato
pneumonija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		
febrilna neutropenija	Često	Često
leukocitoza	Često	Često
neutropenija	Često	Često
pancitopenija	Često	Često
trombocitopenija	Često	Često
anemija	Često	Nepoznato
leukopenija	Nepoznato	Nepoznato
limfopenija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		
hiperglikemija	Vrlo često	Vrlo često
hipokalijemija	Vrlo često	Vrlo često
hipomagnezijemija	Vrlo često	Često
hipernatrijemija	Često	Često
ketoacidoza	Često	Često
hipomagnezijemija	Često	Nepoznato
dehidracija	Nepoznato	Nepoznato
retencija tekućine	Nepoznato	Nepoznato



	<b>Svi stupnjevi</b>	<b>Stupnjevi ≥ 3</b>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		
konfuzno stanje	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
parestezija	Vrlo često	Često
omaglica	Vrlo često	Nepoznato
glavobolja	Vrlo često	Nepoznato
konvulzija	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji oka</b>		
zamućeni vid	Često	Nepoznato
<b>Srčani poremećaji</b>		
tahikardija	Vrlo često	Često
perikardijalni izljev	Često	Često
ventrikularne ekstrasistole	Često	Nepoznato
zatajenje srca	Nepoznato	Nepoznato
ventrikularna tahikardija	Nepoznato	Nepoznato
<b>Krvožilni poremećaji</b>		
vaskulitis	Često	Često
hipotenzija	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>		
sindrom diferencijacije	Vrlo često	Vrlo često
dispneja	Vrlo često	Često
hipoksija	Često	Često
pleuralni izljev	Često	Često
bolovi u pleuri	Često	Često
krvarenje iz plućnih alveola	Često	Često
pneumonitis	Nepoznato	Nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
proljevanje	Vrlo često	Često
povraćanje	Vrlo često	Nepoznato
mučnina	Vrlo često	Nepoznato
bolovi u abdomenu	Često	Često
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		
pruritus	Vrlo često	Nepoznato
osip	Vrlo često	Nepoznato
eritem	Često	Često
edem na licu	Često	Nepoznato
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		
mialgija	Vrlo često	Često
artralgija	Često	Često
bolovi u kostima	Često	Često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		
zatajenje bubrega	Često	Nepoznato
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		
pireksija	Vrlo često	Često
bol	Vrlo često	Često
umor	Vrlo često	Nepoznato
edem	Vrlo često	Nepoznato
bolovi u prsima	Često	Često
zimica	Često	Nepoznato
<b>Pretrage</b>		
porast alanin aminotransferaze	Vrlo često	Često
porast aspartat aminotransferaze	Vrlo često	Često

	Svi stupnjevi	Stupnjevi ≥ 3
produljenje QT intervala elektrokardiograma	Vrlo često	Često
hiperbilirubinemija	Često	Često
porast kreatinina u krvi	Često	Nepoznato
porast tjelesne težine	Često	Nepoznato
porast gama-glutamyltransferaze*	Nepoznato*	Nepoznato*

\*U ispitivanju CALGB C9710, 2 slučaja stupnja ≥ 3 povećane GGT prijavljena su između 200 bolesnika koji su primali konsolidacijske cikluse arsenovog trioksida (ciklus 1 i ciklus 2) dok u kontrolnoj skupini nije bilo nijednog slučaja.

### Opis odabranih nuspojava

#### Sindrom diferencijacije

Tijekom liječenja arsenovim trioksidom, 14 od 52 bolesnika s APL-om u fazi relapsa imali su jedan ili više simptoma sindroma diferencijacije APL-a, koji karakteriziraju vrućica, dispneja, porast tjelesne težine, plućni infiltrati i pleuralni ili perikardijalni izljevi, s leukocitozom ili bez nje (vidjeti dio 4.4). Dvadeset i sedam bolesnika je imalo leukocitozu (leukociti  $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) tijekom indukcije, a od njih su 4 imala vrijednosti iznad 100 000/ $\mu\text{l}$ . Početne vrijednosti leukocita nisu korelirale s razvojem leukocitoze u ispitivanju, a broj leukocita tijekom konsolidacijske terapije nije bio tako visok kao tijekom indukcije. U ovim ispitivanjima, leukocitoza se nije liječila kemoterapeutima. Lijekovi koji se koriste za snižavanje leukocita često pojačavaju toksičnosti povezane s leukocitozom, te se nijedan standardni pristup nije pokazao učinkovitim. Jedan bolesnik liječen u programu milosrdnog davanja lijeka umro je od moždanog infarkta zbog leukocitoze nakon liječenja kemoterapeutima za snižavanje razine leukocita. Opažanje je preporučeni pristup s intervencijom u samo odabranim slučajevima.

U pivotalnim je ispitivanjima bolesti u fazi relapsa vrlo često bio prijavljiv ( $> 10\%$ ) mortalitet zbog krvarenja povezanog s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK), što je u skladu s preuranjenim mortalitetom opisanim u literaturi.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećen je sindrom diferencijacije u njih 19% uključujući 5 teških slučajeva.

Prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom diferencijacije, poput sindroma retinoatne kiseline, bio je zabilježen i kada su arsenovim trioksidom liječene druge maligne bolesti osim APL-a.

#### Produljenje QT intervala

Arsenov trioksid može uzrokovati produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4). Produljenje QT intervala može uzrokovati ventrikularnu aritmiju tipa torsade de pointes, koja može biti smrtonosna. Rizik od torsade de pointes povezan je sa stupnjem produljenja QT intervala, istodobnom primjenom lijekova koji produljuju QT interval, anamnezom torsade de pointes, postojećim prethodnim produljenjem QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, primjenom diuretika koji troše kalij ili druga stanja koja rezultiraju hipokalemijom ili hipomagnezijemijom. Jedna je bolesnica (koja je primala više lijekova istodobno, uključujući i amfotericin B) imala asimptomatsku torsade de pointes tijekom induksijske terapije arsenovim trioksidom za relaps APL-a. Ušla je u fazu konsolidacije bez daljnjeg dokaza produljenja QT intervala.

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika primijećeno je produljenje QTc intervala u njih 15,6%. U jednog bolesnika induksijsko je liječenje bilo prekinuto zbog jako produljenog QTc intervala i poremećaja elektrolita 3. dana.

#### Periferna neuropatija

Periferna neuropatija koju karakterizira parestezija/dizestezija čest je i dobro poznati učinak arsena iz okoliša. Samo su 2 bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje prekinula liječenje ranije zbog ovog štetnog događaja, a jedan je primio dodatni arsenov trioksid tijekom

naknadnog protokola. 44 % bolesnika s APL-om koji je bio u fazi relapsa/refraktan na liječenje imalo je simptome koji su se mogli povezati s neuropatijom; većina ih je bila blaga do umjerena te su postali reverzibilni nakon prekida liječenja arsenovim trioksidom.

#### Hepatotoksičnost (3.-4. stupnja)

Među novodijagnosticiranim bolesnicima s APL-om niskog do srednjeg rizika, njih 63,2% razvilo je hepatotoksične učinke 3. ili 4. stupnja tijekom indukcijskog ili konsolidacijskog liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om. Međutim, toksični su se učinci povukli pri privremenom prekidu liječenja bilo arsenovim trioksidom, lijekom ATRA ili obama lijekovima (vidjeti dio 4.4).

#### Hematološka i gastrointestinalna toksičnost

U novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika pojavili su se gastrointestinalna toksičnost, neutropenija 3.-4. stupnja i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja, međutim ti su učinci bili 2,2 puta manje česti u bolesnika liječenih arsenovim trioksidom u kombinaciji s ATRA-om u usporedbi s bolesnicima liječenima kombinacijom ATRA + kemoterapija (vidjeti tablicu 2).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Ako se pojave simptomi koji ukazuju na ozbiljne akutne toksične reakcije arsena (primjerice, konvulzije, slabosti u mišićima i konfuzija), mora se odmah prekinuti primjenu arsenovog trioksida i razmotriti primjenu kelirajućih agensa s penicilaminom pri dnevnoj dozi od  $\leq 1$  mg na dan. Trajanje liječenja penicilaminom mora se procijeniti uzimajući u obzir vrijednosti laboratorijskih pretraga arsena u mokraći. Za bolesnike koji ne mogu uzimati oralne lijekove, može se razmotriti primjena dimerkaprola u dozi od 3 mg/kg intramuskularno svaka 4 sata sve dok ne prestane bilo koja po život opasna neposredna toksičnost. Nakon toga se može davati dnevna doza penicilamina  $\leq 1$  mg po danu. Ako je prisutna koagulopatija, preporučuje se peroralna primjena kelirajućeg agensa suk cimera dimerkaptosukcinilne kiseline (DCI) 10 mg/kg ili 350 mg/m<sup>2</sup> svakih 8 sati tijekom 5 dana i potom svakih 12 sati tijekom 2 tjedna. Za bolesnike s teškim, akutnim predoziranje arsenom potrebno je uzeti u obzir dijalizu.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX27

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja arsenovog trioksida nije potpuno razjašnjen. Arsenov trioksid uzrokuje morfološke promjene i fragmentaciju deoksiribonukleinske kiseline (DNK) karakteristične za apoptozu u humanim NB4 stanicama promijelocitne leukemije *in vitro*. Arsenov trioksid također uzrokuje oštećenje ili degradaciju fuzijskog proteina PML/RAR alfa.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji nije visokog rizika

Arsenov trioksid ispitan je u 77 novodijagnosticiranih bolesnika s APL-om niskog do srednjeg rizika u kontroliranom, randomiziranom, kliničkom ispitivanju neinferiornosti faze 3 koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost liječenja arsenovim trioksidom u kombinaciji sa sve-*trans*-retinoatnom kiselinom (ATRA) u odnosu na kombinirano liječenje ATRA+kemoterapija (npr. idarubicin i

mitoksantron) (Ispitivanje APL0406). Uključeni su bili bolesnici s novodijagnosticiranim APL-om koji je bio potvrđen prisutnošću translokacije t(15; 17) ili PML-RAR alfa metodom RT-PCR ili mikro raspršenom nuklearnom distribucijom PML-a u leukemijskim stanicama. Nema dostupnih podataka o bolesniku s drugačijim translokacijama poput t(11;17) (PLZF/RAR alfa). Iz ovog su ispitivanja bili isključeni bolesnici sa značajnim aritmijama, odstupanjima u EKG-u (kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, anamnezom ili prisutnošću značajnih ventrikularnih ili atrijskih tahiaritmija, klinički značajnom bradikardijom u mirovanju (< 50 otkucaja srca u minuti), QTc > 450 ms na probirnom EKG-u, blokom desne grane i prednjim lijevim hemiblokom, bifascikularnim blokom) ili neuropatijom. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+ arsenov trioksid primali su kroz usta ATRA u dozi 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno, a u venu arsenov trioksid u dozi 0,15 mg/kg dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije, ATRA se davala u istoj dozi tijekom razdoblja od 2 tjedna nakon čega su slijedila 2 tjedna pauze, u ukupno 7 ciklusa, a arsenov trioksid davao se u istoj dozi 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna, nakon čega su slijedila 4 tjedna pauze, u ukupno 4 ciklusa. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+kemoterapija primali su u intravenski idarubicin u dozi od 12 mg/m<sup>2</sup> 2., 4., 6. i 8. dana, a peroralno ATRA-u u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno do potpune remisije. Tijekom konsolidacije bolesnici su primali idarubicin u dozi od 5 mg/m<sup>2</sup> tijekom 1.- 4. dana i ATRA-u u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana, potom u venu mitoksantron u dozi od 10 mg/m<sup>2</sup> tijekom 1.- 5. dana i ATRA-u ponovno u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana i konačno jednu dozu idarubicina od 12 mg/m<sup>2</sup> i ATRA-e od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana. Svaki ciklus konsolidacije započeo je pri hematološkom oporavku od prethodnog ciklusa definiranom kao apsolutni broj neutrofila > 1,5 × 10<sup>9</sup>/l i trombocita > 100 × 10<sup>9</sup>/l. Bolesnici u skupini liječenoj kombinacijom ATRA+kemoterapija također su primali liječenje održavanja tijekom 2 godine koje se sastojalo od peroralno primijenjenog 6-merkaptopurina u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup> dnevno, metotreksata u dozi od 15 mg/m<sup>2</sup> tjedno primijenjenog intramuskularno i ATRA-e u dozi od 45 mg/m<sup>2</sup> dnevno tijekom 15 dana svaka 3 mjeseca.

Ključni rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 3 u nastavku

Tablica 3

Mjera ishoda	ATRA + arsenov trioksid (n = 77) [%]	ATRA + kemoterapija (n = 79) [%]	Interval pouzdanosti (CI)	P-vrijednost
2-godišnje preživljenje bez događaja (engl. <i>event-free survival</i> , EFS)	97	86	95% CI za razliku, 2-22 postotnih bodova	p < 0,001 za neinferiornost  p = 0,02 za superiornost kombinacije ATRA+ arsenov trioksid
potpuna hematološka remisija (engl. <i>hematologic complete remission</i> , HCR)	100	95		p = 0,12
2-godišnje ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i> , OS)	99	91		p = 0,02
2-godišnje preživljenje bez bolesti (engl. <i>disease-free survival</i> , DFS)	97	90		p = 0,11

2-godišnja kumulativna incidencija relapsa (engl. <i>cumulative incidence of relapse</i> CIR)	1	6		p = 0,24
---	---	---	--	----------

APL = akutna promijelocitna leukemija; ATRA = sve-*trans*-retinoatna kiselina

#### APL u fazi relapsa/refraktor na liječenje

Arsenov trioksid ispitivan je u 52 bolesnika s APL-om, koji su prethodno bili liječeni antraciklinom i retinoidima u dva otvorena, neusporedna ispitivanja s pojedinačnim skupinama. Jedno je ispitivanje bilo s jednim ispitivačem (n = 12), a drugo je bilo multicentrično s 9 uključenih centara (n = 40). Bolesnici u prvom ispitivanju primili su medijan doze arsenovog trioksida od 0,16 mg/kg/dan (raspon od 0,06 do 0,20 mg/kg/dan) a bolesnici u multicentričnom ispitivanju primili su fiksnu dozu od 0,15 mg/kg/dan. Arsenov trioksid primjenjivan je intravenski tijekom 1 do 2 sata sve dok koštana srž nije bila bez leukemičnih stanica, a maksimalno do 60 dana. Bolesnici s potpunom remisijom primili su konsolidacijsku terapiju arsenovim trioksidom od 25 dodatnih doza u razdoblju od 5 tjedana. Konsolidacijska terapija počela je 6 tjedana (raspon, 3-8) nakon indukcije u monocentričnom ispitivanju i 4 tjedna (raspon, 3-6) nakon indukcije u multicentričnom ispitivanju. Potpuna remisija (CR) bila je definirana kao odsutnost vidljivih leukemičnih stanica u koštanoj srži i periferni oporavak trombocita i leukocita.

Bolesnici u monocentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 do 6 terapija prije liječenja, a 2 su bolesnika doživjela relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Bolesnici u multicentričnom ispitivanju doživjeli su relaps nakon 1 do 4 terapije prije liječenja, a 5 bolesnika doživjelo je relaps nakon transplantacije matičnim stanicama. Medijan dobi u monocentričnom ispitivanju iznosio je 33 godine (raspon dobi od 9 do 75 godina). Medijan dobi u multicentričnom ispitivanju iznosio je 40 godina (raspon dobi od 5 do 73 godine).

Rezultati su sažeti u tablici 4 u nastavku.

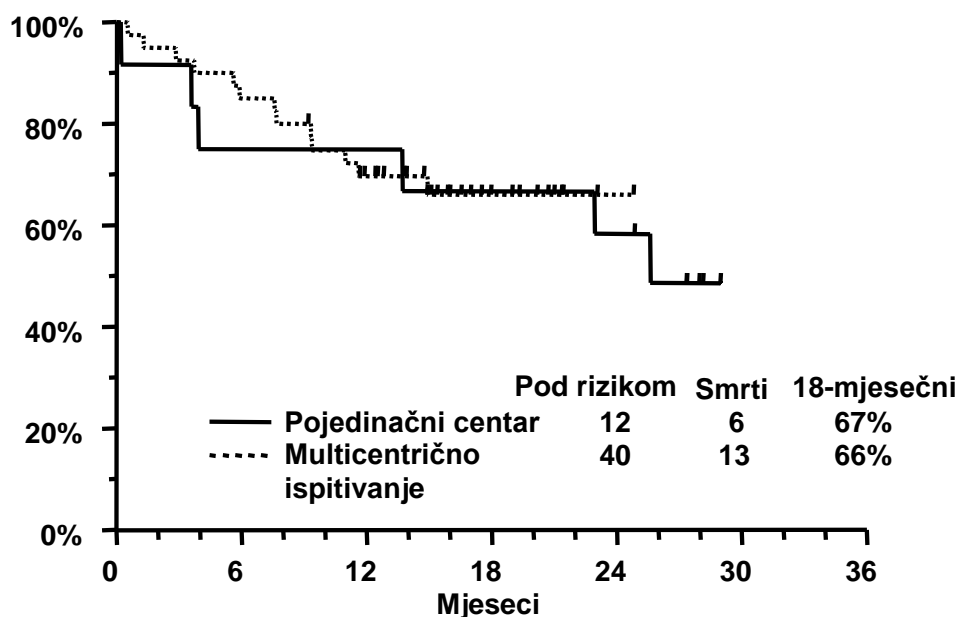
Tablica 4

	<b>Monocentrično ispitivanje N = 12</b>	<b>Multicentrično ispitivanje N = 40</b>
Doza arsenovog trioksida, mg/kg/dan (medijan, raspon)	0,16 (0,06 – 0,20)	0,15
Potpuna remisija	11 (92%)	34 (85%)
<b>Vrijeme do remisije koštane srži (medijan)</b>	32 dana	35 dana
<b>Vrijeme do potpune remisije (medijan)</b>	54 dana	59 dana
preživljenje od 18 mjeseci	67%	66%

Provedeno monocentrično ispitivanje uključivalo je 2 pedijatrijska bolesnika (mlađa od 18 godina), od kojih su oba postigla potpunu remisiju. Multicentrično ispitivanje uključivalo je 5 pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 18 godina), od kojih su 3 postigla potpunu remisiju. Nije liječeno nijedno dijete mlađe od 5 godina.

U kontrolnom praćenju nakon konsolidacije, 7 je bolesnika u monocentričnom i 18 u multicentričnom ispitivanju primilo nastavak terapije održavanja arsenovim trioksidom. Tri bolesnika iz monocentričnog ispitivanja i 15 bolesnika iz multicentričnog ispitivanja podvrgnuli su se transplantaciji matičnih stanica nakon dovršetka liječenja arsenovim trioksidom. Kaplan-Meierov medijan potpune remisije tijekom trajanja u monocentričnom ispitivanju iznosi 14 mjeseci te nije postigao vrijednost iz multicentričnog ispitivanja. Prilikom zadnje kontrole, preživjelo je 6 od 12 bolesnika u monocentričnom ispitivanju s medijanom vremena kontrole od 28 mjeseci (raspon 25 do

29). U monocentričnom ispitivanju preživjelo je 27 od 40 bolesnika s medijanom vremena kontrole od 16 mjeseci (raspon 9 do 25). Kaplan-Meierove procjene za 18-mjesečno preživljenje za svaku studiju prikazane su u nastavku.



Citogenetska potvrda konverzije u normalni genotip i detekcija konverzije PML/RAR $\alpha$  u normalnu reakcijom obrnute transkriptaze - lančane polimeraze (RT-PCR), prikazane su u tablici 5 u nastavku.

#### Citogenetika nakon terapije arsenovim trioksidom

Tablica 5

	Monocentrično pilot ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 11	Multicentrično ispitivanje Bolesnici s potpunom remisijom = 34
standardna citogenetika [t(15;17)]		
<b>Odsutno</b>	8 (73%)	31 (91%)
<b>Prisutno</b>	1 (9%)	0
<b>Ne može se procijeniti</b>	2 (18%)	3 (9%)
RT-PCR za PML/RAR $\alpha$		
<b>Negativno</b>	8 (73%)	27 (79%)
<b>Pozitivno</b>	3 (27%)	4 (12%)
<b>Ne može se procijeniti</b>	0	3 (9%)

Reakcije su zapažene u svim testiranim dobnim skupinama, u rasponu od 6 do 75 godina. Stopa odgovora bila je slična za oba spola. Nema iskustva s učinkom arsenovog trioksida na varijante APL-a s kromosomskim translokacijama t(11;17) i t(5;17).

#### Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Od 7 bolesnika mlađih od 18 godina (raspon od 5 do 16 godina) koji su liječeni arsenovim trioksidom pri preporučenoj dozi od 0,15 mg/kg/dan, 5 bolesnika postiglo je potpuni odgovor (vidjeti dio 4.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Anorganski, liofilizirani oblik arsenovog trioksida odmah stvara hidrolitički produkt arsenične kiseline ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) kad se stavi u otopinu.  $\text{As}^{\text{III}}$  je farmakološki aktivni oblik arsenovog trioksida.

### Distribucija

Volumen distribucije ( $V_d$ ) za  $\text{As}^{\text{III}}$  je velik ( $> 400 \text{ l}$ ) što ukazuje na značajnu raspodjelu u tkiva sa zanemarivim vezivanjem na proteine.  $V_d$  također ovisi o težini i povećava se s porastom tjelesne težine. Ukupni arsen akumulira se uglavnom u jetri, bubrezima i srcu te u manjem opsegu u plućima, kosi i noktima.

### Biotransformacija

Metabolizam arsenovog trioksida uključuje oksidaciju arsenične kiseline ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), aktivnog oblika arsenovog trioksida u arsenovu kiselinu ( $\text{As}^{\text{V}}$ ), kao i oksidativnu metilaciju u monometilarsoničnu kiselinu ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) i dimetilarsoničnu kiselinu ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) putem metiltransferaza, prvenstveno u jetri. Pentavalentni metaboliti  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$ , sporo se pojavljuju u plazmi (približno 10-24 sata nakon prve primjene arsenovog trioksida), ali zbog njihova duljeg poluvremena, akumuliraju se više nakon višestrukog doziranja nego  $\text{As}^{\text{III}}$ . Opseg akumulacije ovih metabolita ovisi o režimu doziranja. Približna akumulacija bila je u rasponu od 1,4 do 8 puta veća nakon primjene višestruke doze u usporedbi s pojedinačnom dozom.  $\text{As}^{\text{V}}$  je prisutan u plazmi u relativno niskim razinama.

Enzimatska *in vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima otkrila su da arsenov trioksid ne posjeduje inhibitornu aktivnost spram supstrata najvažnijih enzima citokroma P450 poput 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Ne očekuje se da će tvari koje su supstrati za ove enzime P450 stupiti u interakciju s arsenovim trioksidom.

### Eliminacija

Približno 15% primijenjene doze arsenovog trioksida izlučuje se u mokraći kao nepromijenjeni  $\text{As}^{\text{III}}$ . Metilirani metaboliti  $\text{As}^{\text{III}}$  ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ,  $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) izlučuju se primarno u mokraći. Plazmatske koncentracije  $\text{As}^{\text{III}}$  opadaju s vršnih plazmatskih koncentracija na dvofazni način sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije od 10 do 14 sati. Ukupni klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  u rasponu pojedinačnih doza od 7-32 mg (primijenjenih kao 0,15 mg/kg) iznosi 49 l/h, a bubrežni klirens je 9 l/h. Klirens ne ovisi o težini ispitanika ili primijenjenoj dozi iz raspona ispitivanih doza. Procijenjena srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije metabolita  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$  su 32 sata odnosno 70 sati.

### Oštećenje bubrega

Plazmatski klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  nije bio izmijenjen u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina od 30 do 49 ml/min). Plazmatski klirens  $\text{As}^{\text{III}}$  u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) bio je 40% niži u usporedbi s bolesnicima normalne bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Sistemska izloženost  $\text{MMA}^{\text{V}}$  i  $\text{DMA}^{\text{V}}$  veća je kod bolesnika s oštećenjem bubrega; kliničke posljedice ovog nisu poznate, ali nije primijećena povećana toksičnost.

### Oštećenje jetre

Farmakokinetički podaci za bolesnike s hepatocelularnim karcinomom koji imaju blago do umjereni oštećenje jetre pokazuju da se  $\text{As}^{\text{III}}$  ili  $\text{As}^{\text{V}}$  ne akumulira nakon infuzije dva puta tjedno. Nije primijećen jasan trend povećanja sistemske izloženosti  $\text{As}^{\text{III}}$ ,  $\text{As}^{\text{V}}$ ,  $\text{MMA}^{\text{V}}$  ili  $\text{DMA}^{\text{V}}$  s opadajućom razinom jetrene funkcije kako se to vidi iz AUC-a normalizirane doze (po mg doze).

### Linearnost/nelinearnost

U ukupnom rasponu pojedinačne doze od 7 do 32 mg (primijenjena kao 0,15 mg/kg), sistemska izloženost (AUC) čini se linearnom. Pad vršne plazmatske koncentracije As<sup>III</sup> događa se na dvofazni način te ga karakterizira početna brza faza raspodjele nakon koje slijedi sporija završna faza eliminacije. Nakon primjene režima od 0,15 mg/kg dnevno (n = 6) ili dvaput tjedno (n = 3), približna dvostruka akumulacija As<sup>III</sup> primijećena je u usporedbi s pojedinačnom infuzijom. Ta je akumulacija bila nešto viša od očekivane na temelju rezultata za pojedinačnu dozu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ograničena ispitivanja reproduktivne toksičnosti arsenovog trioksida na životinjama ukazuju na embriotoksičnost i teratogenost (oštećenja neuralne cijevi, anoftalmiju i mikroftalmiju) pri primjeni 1-10 puta većih doza od preporučene kliničke doze (mg/m<sup>2</sup>). S arsenovim trioksidom nisu provedena ispitivanja plodnosti. Spojevi arsena induciraju kromosomske aberacije i morfološke promjene u stanicama sisavaca *in vitro* te *in vivo*. Nisu provedena službena ispitivanja kancerogenosti s arsenovim trioksidom. Međutim, arsenov trioksid i drugi anorganski arsenovi spojevi imaju dokazano kancerogeno djelovanje na ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidroksid  
kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica  
2 godine.

Nakon prvog otvaranja  
Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

### Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazane su tijekom 168 sati na temperaturi od 25 °C i na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika te uobičajeno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kada se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja ili prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**



Bočica od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I zatvorena čepom od elastomerne, sive, bromobutilne gume bez silikonskog ulja s aluminijskim prstenom i plastičnom *flip-off* kapicom, koja sadrži 10 ml koncentrata.

Pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Priprema lijeka Arsenov trioksid Accord

Potrebno je pridržavati se strogih zahtjeva aseptičke tehnike tijekom rukovanja lijekom Arsenov trioksid Accord s obzirom da lijek ne sadrži konzervans.

Lijek Arsenov trioksid Accord mora se razrijediti pomoću 100 do 250 ml otopine glukoze za injekciju 50 mg/ml (5%) ili otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju odmah nakon izvlačenja lijeka iz bočice. Potrebno je upotrebljavati plastične vrećice za infuziju koje ne sadrže PVC. Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu i neiskorišteni dio svake bočice mora se odložiti na ispravan način. Nemojte čuvati nijedan neiskorišteni dio lijeka za kasniju primjenu.

Lijek Arsenov trioksid Accord ne smije se miješati ili davati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

Lijek Arsenov trioksid Accord mora se primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Sve parenteralne otopine prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopinu ako su u njoj prisutne strane čestice.

### Postupak za pravilno zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek, bilo koji predmet koji dolazi u dodir s lijekom ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta,  
08039 Barcelona, Španjolska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1398/001 (pakiranje od 1 bočice)  
EU/1/19/1398/002 (pakiranje od 5 bočica)  
EU/1/19/1398/003 (pakiranje od 10 bočica)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. studenog 2019. godine

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomiarska 50  
95-200 Pabianice  
POLJSKA

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Arsenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
arsenov trioksid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml sadrži 1 mg arsenovog trioksida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev hidroksid  
Kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica s 10 ml (10 mg/10 ml)  
5 bočica s 10 ml (10 mg/10 ml)  
10 bočica s 10 ml (10 mg/10 ml)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intravenska primjena. Razrijediti prije uporabe.  
Samo za jednokratnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Citotoksično: rukovati s oprezom

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta,  
08039 Barcelona,  
Španjolska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1398/001 (pakiranje od 1 bočice)  
EU/1/19/1398/002 (pakiranje od 5 bočica)  
EU/1/19/1398/003 (pakiranje od 10 bočica)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Arsenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
arsenov trioksid

i.v. primjena nakon razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 mg/10 ml

**6. DRUGO**

Citotoksično

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Arsenov trioksid Accord 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju arsenov trioksid

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Arsenov trioksid Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Arsenov trioksid Accord
3. Kako primjenjivati Arsenov trioksid Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Arsenov trioksid Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Arsenov trioksid Accord i za što se koristi**

Arsenov trioksid Accord sadrži arsenov trioksid, lijek za liječenje raka. Koristi se u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom (APL) niskog do srednjeg rizika te u odraslih bolesnika čija bolest ne reagira na druga liječenja. Promijelocitna leukemija je jedinstveni tip mijeloidne leukemije, bolesti kod koje se javljaju poremećene bijele krvne stanice i neuobičajena krvarenja i stvaranje modrica.

#### **2. Što morate znati prije nego što primite Arsenov trioksid Accord**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Lijek Arsenov trioksid Accord mora se dati pod nadzorom liječnika koji je iskusan u liječenju akutnih leukemija.

#### **Nemojte primiti lijek Arsenov trioksid Accord**

ako ste alergični na arsenov trioksid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

#### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Arsenov trioksid Accord, ako:

- imate oštećenu funkciju bubrega
- imate bilo kakve probleme s jetrom.

Vaš će liječnik poduzeti sljedeće mjere opreza:

- Provest će se testovi kako bi se provjerila količina kalija, magnezija, kalcija i kreatinina u Vašoj krvi prije prve doze lijeka Arsenov trioksid Accord.
- Morate se podvrgnuti električnom snimanju rada srca (elektrokardiogram, EKG) prije prve doze.
- Krvne pretrage (kalij, kalcij, magnezija i funkcija jetre) moraju se ponoviti tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Accord.
- Pored toga podvrgnut ćete se elektrokardiogramu dva puta tjedno.

- Ako ste pod rizikom od određenih tipova poremećenog srčanog ritma (primjerice, torsade de pointes ili produljenje QTc intervala), Vaše će srce biti pod stalnim nadzorom.
- Liječnik će možda nadzirati Vaše zdravlje tijekom i nakon liječenja, jer arsenov trioksid, djelatna tvar u lijeku Arsenov trioksid Accord, može uzrokovati druge vrste raka. Nužno je da svaki put kada posjetite liječnika prijavite sve nove i izvanredne simptome i okolnosti.

### **Djeca i adolescenti**

Arsenov trioksidNe preporučuje se primjenjivati lijek Arsenov trioksid Accord u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Arsenov trioksid Accord**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Naročito obavijestite svog liječnika

- ako uzimate bilo koje druge lijekove koji su mogli uzrokovati promjenu Vašeg srčanog ritma. To uključuje:
  - neke tipove antiaritmika (lijekovi koji se koriste za korekciju nepravilnog srčanog ritma, primjerice kinidin, amiodaron, sotalol, dofetilid)
  - lijekove za liječenje psihoze (gubitak dodira sa stvarnošću, primjerice tioridazin)
  - lijekove za depresiju (primjerice, amitriptilin)
  - neke vrste lijekova za liječenje bakterijskih infekcija (primjerice, eritromicin i sparfloksacin)
  - neke lijekove za liječenje alergija poput peludne groznice, zvani antihistaminici (primjerice terfenadin i astemizol)
  - bilo koje lijekove koji uzrokuju smanjenje magnezija ili kalija u krvi (primjerice, amfotericin B)
  - cisaprid (lijek koji se koristi za liječenje određenih problema u želucu).

Učinak tih lijekova na Vaše otkucaje srca može se pogoršati uzimanjem lijeka Arsenov trioksid Accord. Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate.

- ukoliko uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koji drugi lijek koji može utjecati na jetru. Ako niste sigurni, pokažite svom liječniku bocu lijeka ili njegovo pakiranje.

### **Arsenov trioksid Accord s hranom i pićem**

Nema ograničenja vezanih uz uzimanje hrane i pića dok ste na terapiji lijekom Arsenov trioksid Accord.

### **Trudnoća**

Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Lijek Arsenov trioksid Accord može naškoditi plodu ako ga koriste trudne žene.

Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu metodu kontrole začeca tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Accord.

Ako ste trudni ili zatrudnite tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Accord, obratite se svom liječniku za savjet.

Muškarci također moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Arsenov trioksid Accord.

### **Dojenje**

Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Arsen u lijeku Arsenov trioksid Accord izlučuje se u majčino mlijeko.

S obzirom da lijek Arsenov trioksid Accord može naškoditi dojenčetu, nemojte dojiti dijete dok se liječite lijekom Arsenov trioksid Accord.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Za lijek Arsenov trioksid Accord očekuje se da ne utječe ili da zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ako osjetite nelagodu ili Vam se ne osjećate dobro nakon injekcije lijeka Arsenov trioksid Accord, morate pričekati da se simptomi povuku prije nego što počnete upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

### **Lijek Arsenov trioksid Accord sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Arsenov trioksid Accord**

### **Trajanje i učestalost liječenja**

#### Bolesnici s novodijagnosticiranom akutnom promijelocitnom leukemijom

Liječnik će Vam dati lijek Arsenov trioksid Accord svakog dana jedanput dnevno kao infuziju. U Vašem prvom ciklusu liječenja možda ćete dobivati lijek Arsenov trioksid Accord svaki dan, do najviše 60 dana ili dok liječnik ne utvrdi da Vam je bolje. Ako Vaša bolest reagira na liječenje lijekom Arsenov trioksid Accord, započet ćete 4 dodatna ciklusa liječenja. Svaki ciklus sastoji se od 20 doza koje se daju 5 dana u tjednu (nakon čega slijedi 2 dana pauze) tijekom 4 tjedna, nakon čega slijedi pauza od 4 tjedna. Liječnik će točno odrediti koliko dugo morate nastaviti liječenje lijekom Arsenov trioksid Accord.

#### Bolesnici s akutnom promijelocitnom leukemijom čija bolest ne reagira na druge terapije

Liječnik će Vam svakog dana jedanput dnevno davati lijek Arsenov trioksid Accord kao infuziju. U Vašem prvom ciklusu liječenja možda ćete dobivati Arsenov trioksid Accord svaki dan, do najviše 50 dana ili dok liječnik ne utvrdi da Vam je bolje. Ako Vaša bolest reagira na liječenje lijekom Arsenov trioksid Accord, započet ćete drugi ciklus liječenja od 25 doza koje se daju 5 dana u tjednu (nakon čega slijedi 2 dana pauze), tijekom 5 tjedana. Liječnik će točno odrediti koliko dugo morate nastaviti liječenje lijekom Arsenov trioksid Accord.

### **Način i put primjene**

Lijek Arsenov trioksid Accord mora se razrijediti otopinom koja sadrži glukozu ili natrijev klorid.

Lijek Arsenov trioksid Accord obično daje liječnik ili medicinska sestra. Daje se kao drip (infuzija) u venu tijekom 1-2 sata, ali infuzija može trajati dulje ako se pojave nuspojave poput navale crvenila i omaglice.

Lijek Arsenov trioksid Accord ne smije se miješati ili davati infuzijom kroz istu cjevčicu s drugim lijekovima.

### **Ako primite više lijeka Arsenov trioksid Accord nego što ste trebali**

Možete osjetiti konvulzije, slabost u mišićima i smetenost. Ako se to dogodi, liječenje lijekom Arsenov trioksid Accord mora se odmah prekinuti, a Vaš će liječnik liječiti predoziranje arsenom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer one mogu biti znakovi ozbiljnog stanja zvanog „sindrom diferencijacije” koji može biti smrtonosan:**

- otežano disanje
- kašalj
- bolovi u prsima

- vrućica

**Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer one mogu biti znakovi alergijskih reakcija:**

- poteškoće u disanju
- vrućica
- iznenadni porast tjelesne težine
- zadržavanje vode
- nesvjestica
- palpitacije (snažni otkucaji srca koje možete osjetiti u prsima)

Dok se liječite lijekom Arsenov trioksid Accord, možete osjetiti neke od sljedećih reakcija:

*Vrlo često (javljaju se u više od jedne na 10 osoba):*

- umor (klonulost), bol, vrućica, glavobolja
- mučnina, povraćanje, proljev
- omaglica, bolovi u mišićima, obamrlost ili trnci
- osip ili svrbež, povećana razina šećera u krvi, oticanje (oteklina zbog viška tekućine)
- nedostatak zraka, ubrzani srčani otkucaji, poremećeni EKG nalaz srca
- smanjene razine kalija ili magnezija u krvi, poremećeni nalazi testova jetrene funkcije, uključujući prisutnost viška bilirubina ili gama-glutamilttransferaze u krvi

*Često (javljaju se u najviše 1 od 10 osoba):*

- smanjenje broja krvnih stanica (trombocita, crvenih i/ili bijelih krvnih stanica), povećana razina bijelih krvnih stanica
- zimica, povećana tjelesna težina
- vrućica zbog infekcije i niskih razina bijelih krvnih stanica, infekcija herpesom zosterom
- bolovi u prsima, krvarenje u plućima, hipoksija (niska razina kisika), nakupljanje tekućine oko srca ili pluća, nizak krvni tlak, poremećeni srčani ritam
- napadaji, bolovi u zglobovima ili kostima, upala krvnih žila
- povećana razina natrija ili magnezija, ketoni u krvi i mokraći (ketoacidoza), poremećeni testovi bubrene funkcije, zatajenje bubrega
- bolovi u želucu (trbuhu)
- crvenilo kože, natečeno lice, zamućeni vid

*Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):*

- infekcija pluća, infekcija u krvi
- upala pluća koja uzrokuje bol u prsima i nedostatak zraka, zatajenje srca
- dehidracija, smetenost

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Arsenov trioksid Accord**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i na kutiji.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon prvog otvaranja: Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja: Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazane su tijekom 168 sati na temperaturi od 25 °C i na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika te uobičajeno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kada se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite strane čestice ili ako je otopina promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što lijek Arsenov trioksid Accord sadrži**

- Djelatna tvar je arsenov trioksid. Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg arsenovog trioksida. Jedna bočica sadrži 10 mg arsenovog trioksida.
- Drugi sastojci su natrijev hidroksid, kloridna kiselina, koncentrirana (za podešavanje pH) i voda za injekcije. Pogledajte dio 2, „Lijek Arsenov trioksid Accord sadrži natrij“.

### **Kako lijek Arsenov trioksid Accord izgleda i sadržaj pakiranja**

- Lijek Arsenov trioksid Accord koncentrat je za otopinu za infuziju. Lijek Arsenov trioksid Accord dostupan je u staklenim bočicama u obliku koncentrirane, sterilne, bistre, bezbojne, vodene otopine.

Jedna kutija sadrži 1, 5 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6a planta,  
08039 Barcelona,  
Španjolska

### **Proizvođač**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,  
95-200 Pabianice,  
Poljska

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nizozemska

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**POTREBNO JE PRIDRŽAVATI SE STROGIH ZAHTJEVA ASEPTIČKE TEHNIKE TIJEKOM RUKOVANJA LIJEKOM ARSENOV TRIOKSID ACCORD S OBZIROM DA LIJEK NE SADRŽI KONZERVANS.**

#### **Razrjeđivanje lijeka Arsenov trioksid Accord**

Lijek Arsenov trioksid Accord mora se razrijediti prije primjene. Potrebno je upotrebljavati plastične vrećice za infuziju koje ne sadrže PVC. Osoblje mora biti obučeno za rukovanje i razrjeđivanje arsenovog trioksida te mora nositi odgovarajuću zaštitnu odjeću.

Razrjeđivanje: Pažljivo umetnite iglu štrcaljke u bočicu kroz gumeni čep te povucite nagore sav sadržaj. Lijek Arsenov trioksid Accord mora se odmah razrijediti pomoću 100 do 250 ml otopine glukoze za injekciju 50 mg/ml (5 %) ili otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Neiskorišteni dio svake bočice mora se odložiti na ispravan način. Nemojte čuvati nijedan neiskorišteni dio lijeka za kasniju primjenu.

#### **Uporaba lijeka Arsenov trioksid Accord**

Lijek Arsenov trioksid Accord namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Ne smije se miješati ili davati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

Lijek Arsenov trioksid Accord mora se primjenjivati intravenski tijekom 1-2 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 4 sata ako se primijete vazomotoričke reakcije. Središnji venski kateter nije potreban.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Sve parenteralne otopine treba prije primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte koristiti otopinu ako su u njoj prisutne strane čestice.

Nakon razrjeđivanja u intravenskoj otopini, lijek Arsenov trioksid Accord kemijski je i fizički stabilan 168 sati na temperaturi od 25 °C i na nižim temperaturama (2 °C-8 °C). S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika te uobičajeno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2 °C-8 °C, osim kad se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

#### **Postupak za pravilno zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek, bilo koji predmet koji dolazi u dodir s lijekom i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.